

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-267250

⑥ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 C 87/28  
A 61 K 31/135  
31/165

識別記号

A B Q

庁内整理番号

6785-4H

④ 公開 昭和62年(1987)11月19日

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全 29 頁)

⑭ 発明の名称 抗不整脈剤

⑰ 特 願 昭62-108720

⑱ 出 願 昭62(1987)5月1日

優先権主張 ⑳ 1986年5月1日㉑ イギリス (GB) ㉒ 8610668

㉓ 発 明 者 ジョン・エドモンド・ イギリス国シーティー14・7 エヌエックス, ケント州 デ  
アロウスミス イール, アツパー・ウォルマー, ドーヴァー・ロード  
340

㉔ 発 明 者 ピーター・エドワー イギリス国ケント州カンタベリー, チェリー・アベニュー  
ド・クロス 21

㉕ 出 願 人 ファイザー・リミテツ イギリス国ケント州サンドウィッチ, ラムズゲイト・ロー  
ド (番地なし)

㉖ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外 5 名  
最終頁に続く

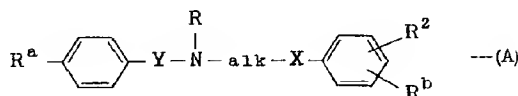
## 明 細 書

## 1. [ 発明の名称 ]

抗不整脈剤

## 2. [ 特許請求の範囲 ]

(1) 式:



[ 式中、 $\text{R}^a$  は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$  または  $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$  (ここで  $\text{R}^1$  は  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基である) であり ;

$\text{R}^b$  は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$  または  $\text{R}^3$  (ここで  $\text{R}^3$  は、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$  または  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  ( $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、各々別個に H または  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基であるか、またはこれらが結合して 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノまたは N-メチルピペラジニル-1-イル基を成す) である) であり ; 但し、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  の一方が  $-\text{NO}_2$  であるとき、他方は

(1)

 $-\text{NH}_2$  ではなく ;

X は、O、S または直接結合であり ;

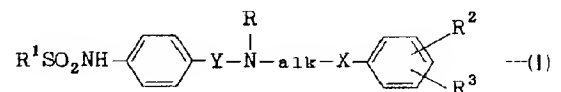
Y は、場合によりメチル基により置換されたエチレン基であり ;

"alk" は、場合によりメチル基により置換された、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン基であり ;

R は、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基であり ; そして $\text{R}^2$  は、H、ハロゲン、 $\text{CF}_3$  または  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基である]

の化合物またはその塩。

(2) 式:



[ 式中、R および  $\text{R}^1$  は、各々別個に  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル基であり ;

X は、O、S または直接結合であり ;

Y は、場合によりメチル基に置換されたエチレ

(2)

ン基であり；

"alk"は、場合によりメチル基により置換された、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン基であり；

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $CF_3$  または  $C_1-C_4$  アルキル基であり；そして

$R^3$  は、式： $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  または  $-CONR^4R^5$  (ここで  $R^4$  および  $R^5$  は、各々別個に H または  $C_1-C_4$  アルキル基であるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒になって 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノまたは N-メチルピペラジノ-1-イル基を表わす) の基である]

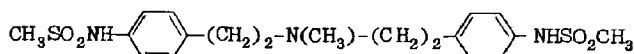
の化合物またはその薬学的に受容できる塩。

(3)  $R^1$  がメチル基である、特許請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

(4) R がメチル基またはエチル基である、特許請求の範囲第 2 項または第 3 項に記載の化合物。

(5) R がメチル基である、特許請求の範囲第 4 項に記載の化合物。

(3)



を有する、特許請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

(14) Y が  $-(CH_2)_2-$  であり、X が O または S である、特許請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

(15) Y が  $-(CH_2)_2-$  であり、X が直接結合である、特許請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

(16) 特許請求の範囲第 2 項ないし第 15 項のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に受容できる塩および薬学的に受容できる希釈剤またはキャリアーより成る、薬剤組成物。

(17) 薬剤として使用するための、特許請求の範囲第 2 項ないし第 15 項のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に受容できる塩。

(18) 抗不整脈剤として使用するための薬物の製造のための、特許請求の範囲第 2 項ないし第 15 項のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に受容できる塩の用法。

(19)  $R^a, R^b, R, R^2, X, Y$  および alk が特許請求の範囲第 1 項で定義した通りであるが、但し、さ


(5)

(6) X が O である、特許請求の範囲第 2 項ないし第 5 項のいずれかに 1 項に記載の化合物。

(7) Y が  $-(CH_2)_2-$  である、特許請求の範囲第 2 項ないし第 6 項のいずれかに 1 項に記載の化合物。

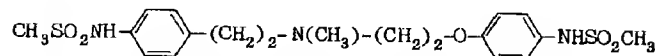
(8)  $R^2$  が H, Cl または  $CH_3$  である、特許請求の範囲第 2 項ないし第 7 項のいずれかに 1 項に記載の化合物。

(9)  $R^2$  が H である、特許請求の範囲第 8 項に記載の化合物。

(10)  $R^3$  が  $-NHSO_2CH_3, -CONH_2, -CONHCH_3, -CON(C_2H_5)_2$  または  $-CON$   O である、特許請求の範囲第 2 項ないし第 9 項に記載の化合物。

(11)  $R^3$  が  $-NHSO_2CH_3$  である、特許請求の範囲第 10 項に記載の化合物。

(12) 式：



を有する特許請求の範囲第 2 項に記載の化合物。

(13) 式：

(4)

らに、 $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも一つがニトロ基であるか、または  $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも一つがアミノ基である、特許請求の範囲第 1 項の化合物。

### 3. [発明の詳細な説明]

#### 産業上の利用分野

本発明は、抗不整脈剤として有用な特定のスルホンアミド類、およびその中間体に関する。

#### 発明の解決しようとする問題点

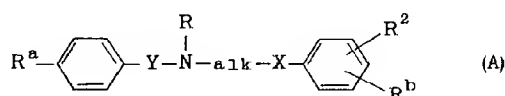
本発明の抗不整脈化合物は、心筋および通導組織における活動電位の期間を長くして、それによって早期刺激に対する不応性を増大させる。従って、これらは、ボーガン・ウィリアムズ (Vaughan Williams) の分類 [アンティ・アリスミック・アクション (Anti-Arrhythmic Action), イー・エム・ボーガン・ウィリアムズ (E.M. Vaughan Williams), アカデミック・プレス (Academic Press), 1980] に従えば第 III 級の抗不整脈剤である。これらは、試験管内および生体内の両方で、心房、心室および通導組織において有効であ

(6)

り、そのため、心房性および心室性細動を含む広範囲にわたる心室性および上室性不整脈の予防ならびに治療のために有用である。これらは刺激が伝えられる速度を変えないので、これらは現在使用されている薬（ほとんど第Ⅰ級）よりも不整脈を促進しあるいは悪化させる傾向が小さく、また神経学的副作用を生ずることが少ない。本化合物のあるものは、また、多少の正の変力作用をも有しており、このため、心臓のポンプ機能に欠陥のある患者において特に有益である。

#### 問題点を解決する手段

こうして、本発明は、式(A)：



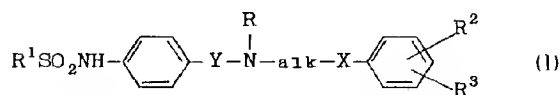
〔式中、 $\text{R}^a$  は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$  または  $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ （ここで  $\text{R}^1$  は、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基である）であり；

$\text{R}^b$  は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$  または  $\text{R}^3$ 〔ここで  $\text{R}^3$  は

(7)

化合物、を包含する。抗不整脈活性を有する化合物は、下に示す式(I)を有し；残りの化合物は合成中間体であるだけである。

従って、本発明は、式(I)：



〔式中、 $\text{R}$  および  $\text{R}^1$  は、各々別個に  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基であり；

$\text{X}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または直接結合であり；

$\text{Y}$  は、場合によりメチル基により置換されているエチレン基であり；

“alk” は、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレン基であって、“alk” は、場合によりメチル基によって置換されており；

$\text{R}^2$  は、 $\text{H}$ 、ハロゲン、 $\text{CF}_3$  または  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基であり；そして

$\text{R}^3$  は、式  $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルキル})$  または  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ （ここで  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、各々別個に

(9)

$-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ アルキル})$  または  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  ( $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、各々別個に  $\text{H}$  または  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基であるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒に、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基または  $\text{N}$ -メチルピペラジニン-1-イル基を表わす)である)であるが；但し、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  の一方が  $-\text{NO}_2$  であるとき、他方は  $-\text{NH}_2$  ではなく；

$\text{X}$  は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または直接結合であり；

$\text{Y}$  は、場合によりメチル基により置換されたエチレン基であり；

“alk” は、エチレン基、トリメチレン基またはテトラメチレン基であって、“alk” は場合によりメチル基によって置換されており；

$\text{R}$  は、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基であり；そして、 $\text{R}^2$  は、 $\text{H}$ 、ハロゲン、 $\text{CF}_3$  または  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基である]

の化合物またはそれらの塩を提供する。


式(A)は、抗不整脈剤である化合物、およびこれらの不整脈剤の製造に有用な合成中間体である化合物

(8)

$\text{H}$  または  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキル基であるか、またはこれらが結合している窒素原子と一緒に、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノまたは  $\text{N}$ -メチルピペラジニン-1-イル基を表わす)の基である]の抗不整脈剤およびそれらの薬学的に受容できる塩を提供する。

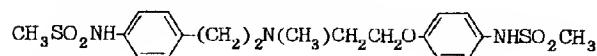
“ハロゲン” は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  または  $\text{I}$  を意味する。 $\text{C}_3$  および  $\text{C}_4$  アルキル基は直鎖または分枝鎖であることができる。

$\text{R}$  は好ましくは、 $\text{CH}_3$  または  $\text{C}_2\text{H}_5$  であり、最も好ましくは  $\text{CH}_3$  である。 $\text{R}^1$  は好ましくは  $\text{CH}_3$  である。“alk” の例は、 $-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n$  は 2, 3 または 4 である)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  および  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  である。“alk” は好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n$  は 2, 3 または 4 である)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  である。“alk” は、最も好ましくは、 $-(\text{CH}_2)_2-$  である。 $\text{X}$  は好ましくは  $\text{O}$  である。 $\text{Y}$  は好ましくは  $-(\text{CH}_2)_2-$  である。 $\text{R}^2$  は好ましくは、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$  または  $\text{Cl}$  である。 $\text{R}^2$  は最も好まし

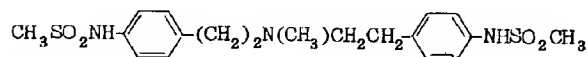
くはHである。 $R^3$ は、好ましくは、 $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{CON}$   または  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  である。 $R^3$ は、最も好ましくは、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  である。

一つの好ましい化合物群は、上に定義したような式(I) (式中、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  および "alk" は式(I) について定義した通りであり、 $Y$  は  $-(\text{CH}_2)_2-$  であり、 $X$  はOまたはSである) を有している。もう一つの好ましい化合物群は、式(I) (式中、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  および "alk" は式(I) について定義した通りであり、 $X$  は直接結合であり、そして  $Y$  は  $-(\text{CH}_2)_2-$  である) を有する。

好ましい個々の化合物は、式：



および



を有する。

最初に示した化合物が最も好ましい。

(1)

導入することにより測定される。この  $S_1S_2$  連結間隔は、 $S_2$  が伝えられた応答を再現性をもって引き出すようになるまで徐々に増大させられる。これをERPとして定義する。次に、ERPを25%増加させるのに必要な化合物の濃度(ED<sub>25</sub>)が決定される。ERPはまた、生理的食塩水中でインキュベートしたモルモットの右乳房筋肉でも測定される。筋肉は、二極電極を用いて一端で刺激され、伝えられた電位図は単極表面電極を経て反対の端で記録される。ERPは、付加刺激法(extrastimulus technique)を用いて上記のように決定される。刺激アーテファクトと電位図のピークとの間の間隔(すなわち、刺激が筋肉の長さについて移動するのに必要な時間)を測定することによって、伝導時間が、デジタルストレージオシロスコープから得られる。

心房性および心室性ERPはまた、麻酔犬または意識犬において心房または右心室を一定心博数に整調しながら付加刺激法(extrastimulus technique)によって測定される。

(13)

式(I)の化合物の薬学的に受容できる塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、磷酸塩または磷酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩のような、薬学的に受容できる陰イオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸から形成される酸付加塩がある。本化合物はまた金属塩をも形成し、その好ましい例は、アルカリ土類およびアルカリ金属塩、である。ナトリウムおよびカリウム塩が最も好ましい。これらの塩類は、通常行なわれている技術によって製造することができる。

心房不応性に関する本化合物の効果の評価のためには、モルモットの右心房を生理的食塩水を含有する浴中に固定し、一方の端を力変換器に接続させる。組織を界電極(field electrodes)を用いて、1 Hzで刺激する。有効不応期(ERP)は8番目毎の基本刺激( $S_1$ )後に早期刺激( $S_2$ )を

(12)

式(I)の化合物は、単独で投与されることができるが、一般に、意図された投与経路および標準的な製剤法に関して選択される製剤用キャリアーと混合して投与されるであろう。これらは、不整脈にかかっている患者に対しても、また不整脈を起こしそうな患者に対して予防的にも、投与することができる。例えば、これらは乳糖またはデンプンのような賦形剤を含有する錠剤の形で、または単独あるいは賦形剤と混合したカプセル剤で、または香味剤または着色剤を含有するエリキシルまたは懸濁液の形で、経口投与することができる。これらは、非経口的に、例えば静脈内、筋肉内または皮下に、注射してもよい。非経口投与用には、これらは、他の溶質、例えば溶液を等張にするのに十分な塩またはグルコース、を含有してもよい無菌の水溶液の形で使用するのが最もよい。

心房性および心室性細動を含む、心室性および上室性不整脈のような心臓状態の治療的または予防的治療においてヒトに投与するためには、式(I)の化合物の経口用量は、平均的成人患者(70kg)

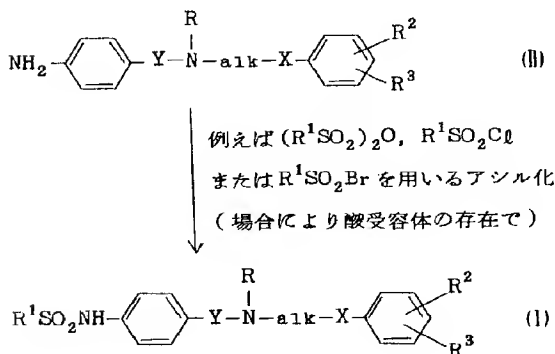
(14)

に対し、1日あたり4回までの分割用量で投与して、1日に1ないし75mgの範囲内であろうと考えられる。静脈内投与のための用量は、必要に応じて一回の投与あたり0.5ないし10mgの範囲内であると予想されるであろう。重症の心臓不整脈は好ましくは、正常なリズムへの迅速な変換を行なうために静脈内経路により治療される。従って典型的な成人患者用には、個々の錠剤またはカプセル剤は例えば、適当な薬学的に受容できるビヒクルまたはキャリアー中に1ないし25mgの活性化合物を含有するであろう。開薬時には公知であるように、治療を受けている患者の体重および状態によって変動が起こるであろう。

このように、本発明は、上に定義した通りの式(I)の化合物またはその薬学的に受容できる塩、ならびに薬学的に受容できる希釈剤またはキャリアーより成る薬剤組成物を提供する。

本発明はまた、ヒトにおける心臓不整脈を予防または軽減する方法を与えるが、この方法は、上記のヒトに有効量の式(I)の化合物またはその薬学

(15)



この反応は典型的には、適当な有機溶媒中、室温で、そして場合によりピリジン、トリエチルアミン、重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基(“酸受容体”)の存在において、実施される。酸受容体の存在は、アシル化剤として塩化または臭化アルカンスルホニルが用いられるとき、特に有用である。スルホニル化剤として、塩化メチレン中のスルホン酸無水物 $(\text{R}^1\text{SO}_2)_2\text{O}$ またはピリジン中の塩化スルホニル $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$ を用いるのが好ましい。次に、生成物(II)を通常の技術

(16)

的に受容できる塩、または上に定義したような薬剤組成物を投与することより成る。

本発明はさらに、薬物、特に抗不整脈剤として使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に受容できる塩を与える。

本発明はまた、心臓不整脈の予防または軽減のための薬物の製造のための式(I)の化合物またはその薬学的に受容できる塩の用法を与える。

#### 経路 I

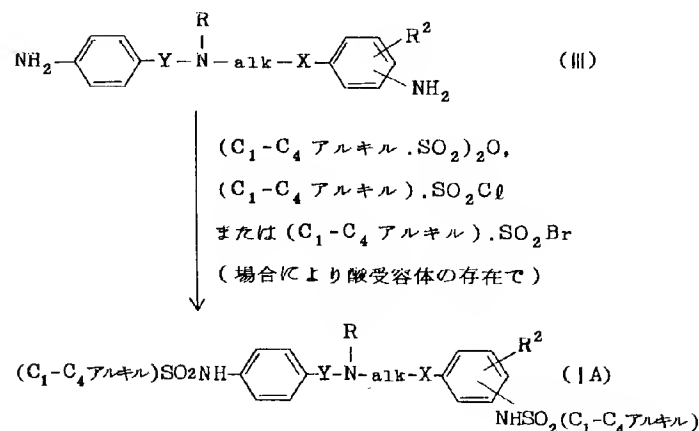
式(I)の化合物は、下記的一般経路によって製造することができる。式中、R,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , alk, XおよびYは式(I)について定義した通りである。これは、 $\text{R}^a$ が $-\text{NH}_2$ である化合物から出発する：

(17)

によって単離し精製することができる。

#### 経路 II

$\text{R}^3$ が $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ アルキル})$ であるときは $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ が $-\text{NH}_2$ である中間体から出発する下記の経路が特に有用である：



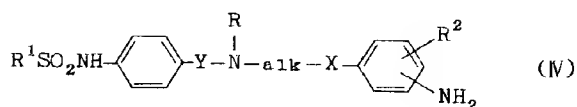
R,  $\text{R}^2$ , X, Yおよび“alk”は式(I)について定義した通りである。もちろん少なくとも2当量のスルホニル化剤が使用されなくてはならず、そして

(18)

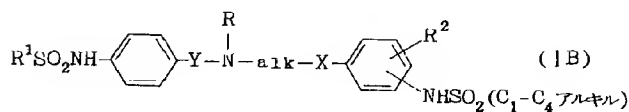
最終生成物 (I A) においては各アルキルスルホンアミド基は同じであるであろうけれども、この反応は経路 I と同様に実施することができる。

### 経路 III

$R^3$  が  $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$  であるときは、 $R^b$  が  $-NH_2$  である化合物から出発する下記の経路を用いることもできる。



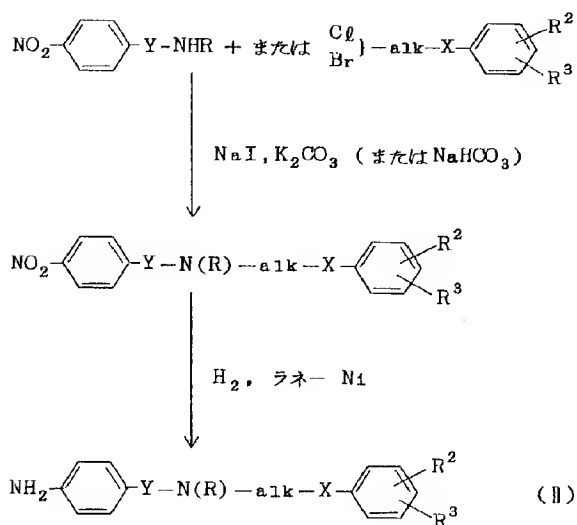
$(C_1-C_4 \text{ アルキル}, SO_2)_2O,$   
 $(C_1-C_4 \text{ アルキル}), SO_2Cl$   
 または  $(C_1-C_4 \text{ アルキル}), SO_2Br$   
 (場合により酸受容体の存在で)



(19)

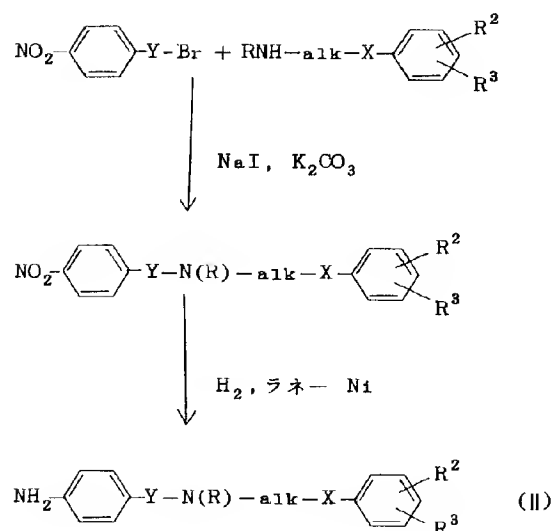
(20)

(a)



(21)

(b)



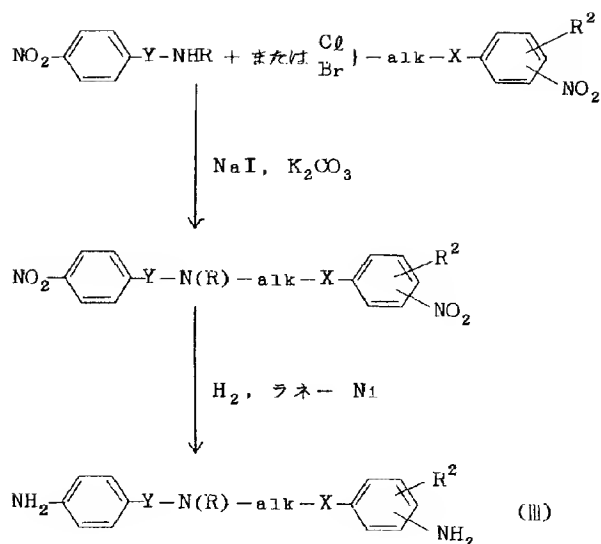
(22)

$R, R^1, R^2, X, Y$  および "alk" は式 (I) について定義した通りである。この反応もまた、経路 I と同様に実施することができる。明らかに、この経路は、アルカンスルホンアミド置換基が異なっている最終生成物を製造するために使用することができる。

経路 I ないし III で使用される新規中間体もまた本発明の一部を形成し、これらは先に定義した通りの式 (A) を有するが、但し、さらに  $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも一方はニトロ基であるか、または  $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも一方はアミノ基である。

上記経路のための出発物質は、常法により、例えば次のようにして得ることができる：

(c)

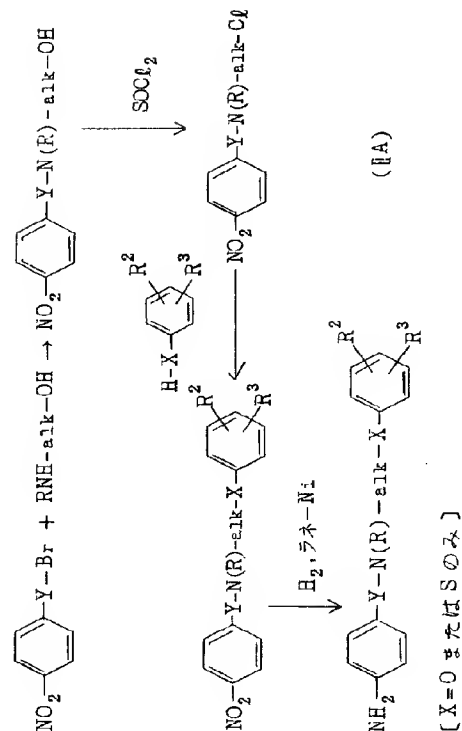


(23)

この経路の変法では、 $\text{R}^3$  がニトロ基であるチオフェノールまたはフェノールを使用することができる。水素化段階はまた、このニトロ基をアミノ基に還元して〔上記経路(c)におけるように〕、この結果、XがSまたはOである式(III)の中間体を生成するであろう。

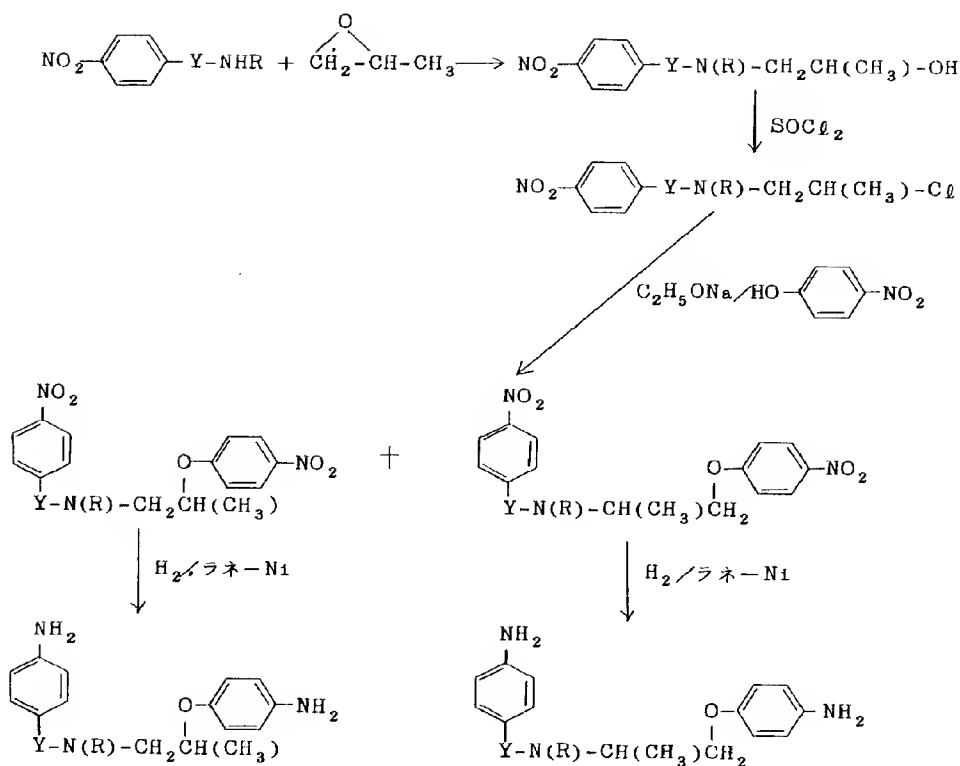
$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  としての“alk”を有する一定の式(IIA)の化合物を製造するのに有用な、この経路の別の変法は、次の通りである：

(d) XがOまたはSのみである中間体について：



(24)

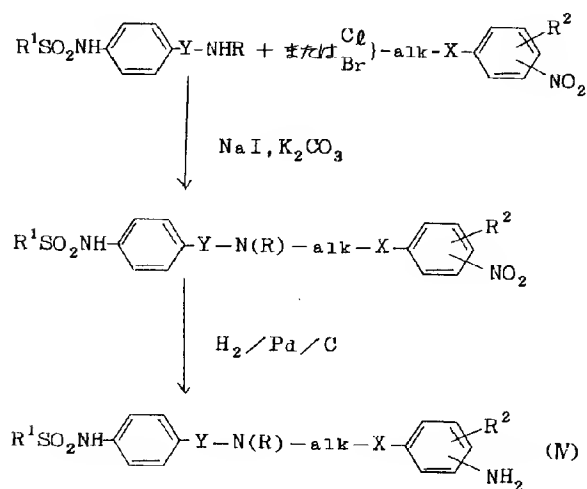
(25)



(26)

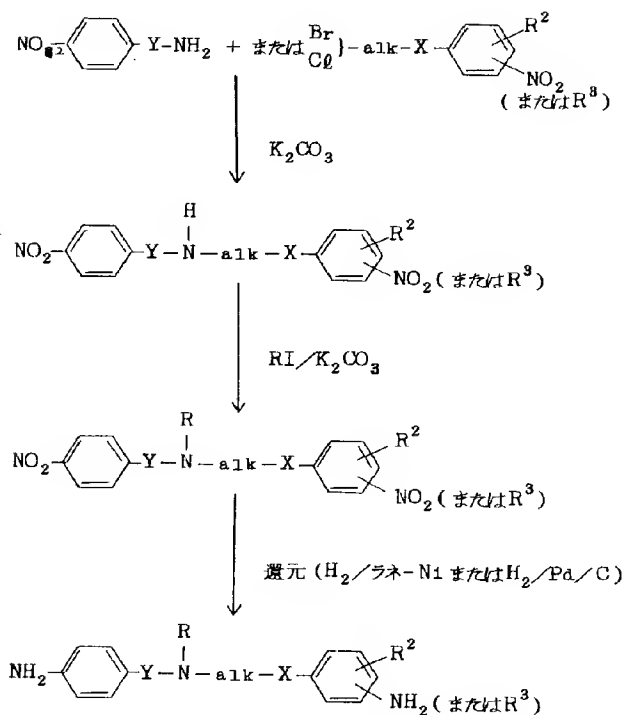
2-ニトロ基含有化合物の混合物は、本反応中に形成された中間体のアジリジニウム陽イオンの競争開環の結果として生ずると考えられる。ニトロ基含有中間体は、触媒水素化段階の前に、クロマトグラフィによって分離することができる。

(a)



(27)

(r)

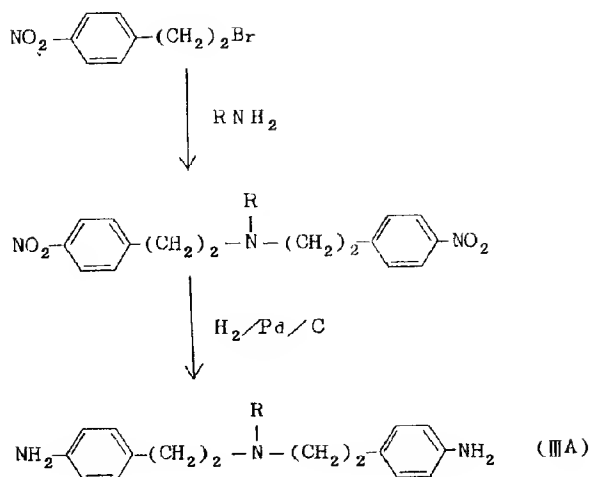


(II) および (III)

(28)

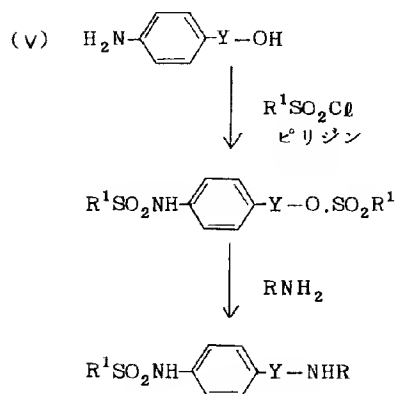


および (g)

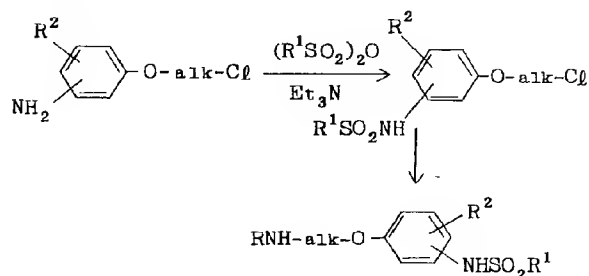


上記の(a)ないし(g)で使用する出発物質が公知化合物でないときは、これらは通常の技術により、例えば次のようにして、製造することができる：

(29)

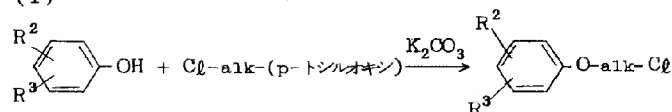


および (vi)

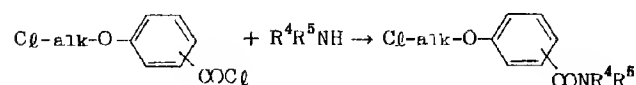


(30)

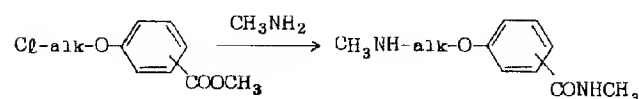
(1)



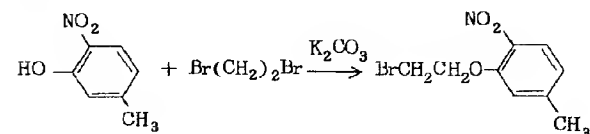
(II)



(III)



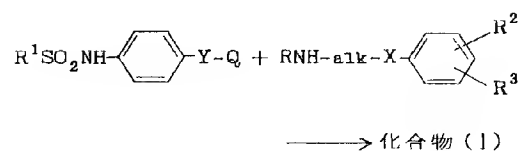
(iv)



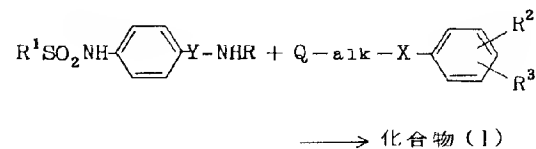
(31)

## 経路 IV

式(I)の化合物はまた、次のようにして製造することもできる：



または



上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Yおよびalkは式(I)について定義した通りであり、そしてQは脱離基、例えば塩素、臭素、碘素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルカンスルホニルオキシ基（特にメタンスルホニルオキシ基）、ペンゼンスルホニルオキシ基またはトルエンスルホニルオキシ基である。重炭酸ナトリウ

(32)

ム、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムのような酸受容体の存在は場合によるが、Qがハロゲンであるときは好ましい。

本反応は、典型的には、有機溶媒、例えばエタノール中で、還流温度までの温度、典型的には約120℃までの温度で実施される。反応を還流させながら実施するのが好ましい。次に、生成物を常法によって単離し、精製することができる。

出発物質もまた常法により得ることができる。

式(I)の化合物が1またはそれ以上の光学活性中心を含んでいるときは、本発明は分割形および未分割形の両方を包含する。

#### 実施例

以下の実施例（ここでは温度はすべて℃である）は、式(I)の化合物の製法を具体的に説明する。これらの実施例においては、3気圧は $3.04 \times 10^5$  Paに等しく、50 p.s.i. は $3.45 \times 10^5$  Paに等しい。

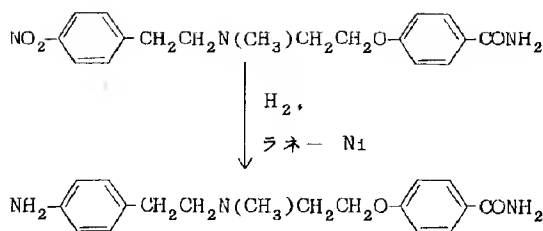
#### 実施例 1

(A) 4 - { 2 - [ N - メチル - N - ( 4 - ニトロフェニル ) アミノ ] エトキシ } ベンズアミド

(33)

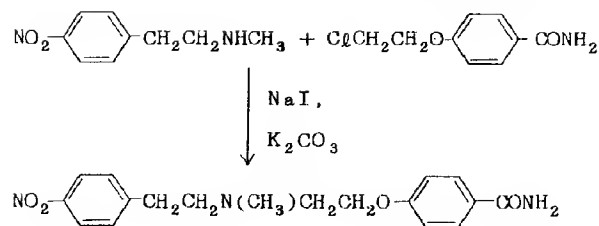
せて、表題化合物(1.4g)、融点116-118℃、を得た。これを、さらに精製することなく、直接使用した。

(B) 4 - { 2 - [ N - ( 4 - アミノフェニル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ } ベンズアミド



エタノール(100ml)中の4 - { 2 - [ N - メチル - N - ( 4 - ニトロフェニル ) アミノ ] エトキシ } - ベンズアミド(1.4g)の溶液を、ラネーニッケル[ "ニカット(Nicat)102", 商標 ] の存在において、3気圧の水素下、室温で16時間かくはんした。反応混合物を濾過し、蒸発乾燥させて、黄色固体(1.2g)を得た。これを酢酸エチルから結晶させて表題化合物(1.1g)、融点110-

(35)



アセトニトリル(100ml)中のN - メチル - 4 - ニトロフェニルアミン(1.8g) [ J.O.C., (1956), 21, 45 ] および4 - ( 2 - クロロエトキシ ) ベンズアミド(製造例12参照)の溶液に、炭酸カリウム(3.0g)および次化ナトリウム(1.5g)を加え、懸濁液を72時間、還流温度でかくはんした。蒸発後に、この残留する油性固体に2N重炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し蒸発させて黄色の油を得た。この油を、ジイソプロピルエーテルで研和すると、2.3gの黄色固体が得られ、このものをトルエンから結晶さ

(34)

112℃を得た。

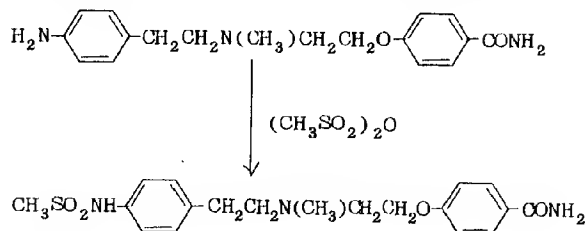
#### 分析値

実測値：C, 69.1; H, 7.3; N, 13.05;

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  としての計算値：

C, 69.0; H, 7.4; N, 13.4

(C) 4 - { 2 - [ N - メチル - N - ( 4 - メタンスルホンアミドフェニル ) アミノ ] エトキシ } ベンズアミド



乾燥塩化メチレン(50ml)中の4 - { 2 - [ N - ( 4 - アミノフェニル ) - N - メチルアミノ ] - エトキシ } ベンズアミド(1.0g)および無水メタンスルホン酸の溶液を、室温で16時間かくはんした。蒸発後に、2N重炭酸ナトリウム水溶液をこの残留物に加え、続いて塩化メチレンで3回

(36)

抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて淡褐色の固体を得た。トルエン／酢酸エチルから結晶させて表塩化合物(0.31g)、融点 $147^{\circ}$ 、を得た。

#### 分析%

実測値：C, 58.35; H, 6.7; N, 10.45;

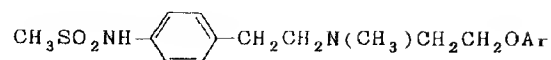
$C_{19}H_{25}N_3O_4S$  としての計算値：

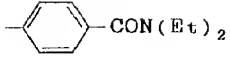
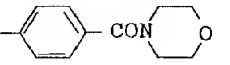
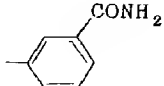
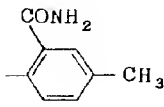
C, 58.3; H, 6.4; N, 10.7

#### 実施例 2 ないし 5

下記の化合物を、適当な出発物質から、実施例 1 (A) ないし (C) 部と同様にして製造した。実施例 3 および 5 では、(C) 部の第二蒸発段階から得られる固体に酢酸エチルを添加し、続いてエーテル性塩化水素で処理し、得られる塩酸塩を濾去して、これを酢酸エチル／メタノールから再結晶させることにより、生成物を塩酸塩として特性決定した。

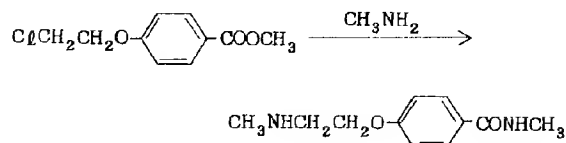
(37)



実施例 番号	Ar	単離形	再結晶溶媒	融点(℃)	分析%		
					C (かつこ内は理論値)	H	N
2		遊離塩基	ジイソプロピルエーテル ／ 酢酸エチル	97-98	61.7 (61.7)	7.25 7.4	9.1 9.4
3		塩酸塩 半水和物	酢酸エチル／メタノール	198-201	55.0 (54.5)	6.3 6.6	8.0 8.3
4		遊離塩基	酢酸エチル	104-106	57.8 (58.3)	6.4 6.4	10.6 10.7
5		塩酸塩	酢酸エチル／メタノール	124-126	54.7 (54.3)	6.7 6.4	9.1 9.5

(38)

## 実施例 6

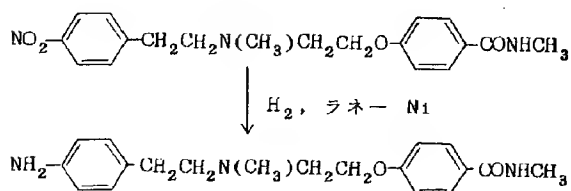
(A) N-メチル-4-(2-メチルアミノエトキシ)ベンズアミド\*

工業用メタノール変性アルコール(50ml)中のメチルアミンの33%溶液に4-(2-クロロエトキシ)安息香酸メチル(4.3g)(製造例11参照)を加えて、混合物を、130ml密封圧力容器内で100℃に加熱しながら、16時間かくはんした。蒸発乾燥させた後、結果として生ずる固体を10mlの2N水酸化ナトリウム水溶液に加え、塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて無色の固体を得た。イソプロパノールからの結晶化により表題化合物(2.1g)、融点95-96℃を得た。

(39)

続いて塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色油を得た。この油をジイソプロピルエーテルで研相して、表題化合物を黄色固体(2.4g)として得た。このものは、これ以上精製することなく使用した。

N.m.r.(CDCl<sub>3</sub>)<sub>ppm</sub>, δ=7.9(d, 2H); 7.52(d, 2H); 7.12(d, 2H); 6.63(d, 2H); 3.9(t, 2H); 2.8(m, 9H); 2.28(s, 3H)

(C) N-メチル-4-{2-[N'-(4-アミノフェネチル)-N'-メチルアミノ]エトキシ}ベンズアミド

エタノール(100ml)中のN-メチル-4-

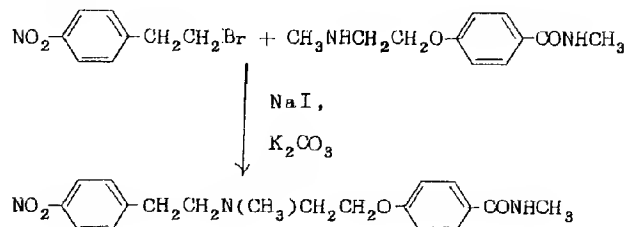
(40)

## 分析値:

実測値: C, 63.7; H, 7.6; N, 13.4;

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>としての計算値:

C, 63.4; H, 7.7; N, 13.45

(B) N-メチル-4-{2-[N'-(4-ニトロフェネチル)-N'-メチルアミノ]エトキシ}ベンズアミド\*

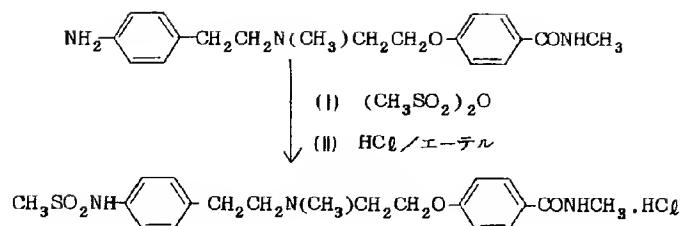
アセトニトリル(100ml)中のN-メチル-4-(2-メチルアミノエトキシ)ベンズアミド\*および臭化4-ニトロフェネチルの溶液に、炭酸カリウム(3.0g)および灰化ナトリウム(1.5g)を加え、懸濁液を還流温度で72時間かくはんした。蒸発後、2N水酸化ナトリウム溶液を加え、

(40)

{2-[N'-(4-ニトロフェネチル)-N'-メチルアミノ]エトキシ}ベンズアミド(2.3g)の溶液をラネーニッケル["ニカット(Nicat)102"-商標]の存在において、3気圧の水素下室温で16時間かくはんした。反応混合物を濾過し、蒸発乾燥させて、黄色油(2.1g)を得た。酢酸エチルで溶離する、シリカ["キーゼルゲル(Kieselgel)60"-商標]上のクロマトグラフィーにより表題化合物を無色の油(1.7g)として得た。このものは、それ以上精製することなく直接使用した。

N.m.r.(CDCl<sub>3</sub>)<sub>ppm</sub>, δ=7.72(d, 2H); 7.0(d, 2H); 6.92(d, 2H); 6.62(d, 2H); 3.0(d, 3H); 2.88(t, 2H); 2.7(s, 4H); 2.42(s, 3H)

(D) N-メチル-4-{2-[N'-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)-N'-メチルアミノ]エトキシ}ベンズアミド・塩酸塩



N-メチル-4-{2-[N'-(4-アミノフェネチル)-N'-メチルアミノ]エトキシ}ベンズアミド(1.6g)と無水メタンスルホン酸(0.87g)との乾燥メチレンクロライド(50ml)中の溶液を室温において一晩攪拌した。蒸発後、残留する油状固形物を2N重炭酸ナトリウム水溶液で以て処理し、メチレンクロライドで以て3回抽出した。組合わせた有機層を飽和塩水で以て洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過および蒸発させた。酢酸エチルで以て溶離するシリカ["キーセルゲル60"-商標]上のクロマトグラフィにより無色の油(0.52g)が得られた。この油を酢酸エチル中でとかし、塩化水素のエーテル性溶液

(43)

(50ml)中の溶液へ炭酸カリウム(1.25g)および沃化ナトリウム(1.2g)を添加し、この懸濁液を還流で72時間攪拌した。蒸発乾固後、残留油状固体を2N重炭酸水溶液と酢酸エチルとの間に分配させた。酢酸エチルで以てさらに2回抽出後、有機部分を組合せ、飽和塩水で以て洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過および蒸発させた。生成する橙色固体(2.7g)をエタノールから結晶化させて標題化合物(1.9g)、融点74℃が得られた。

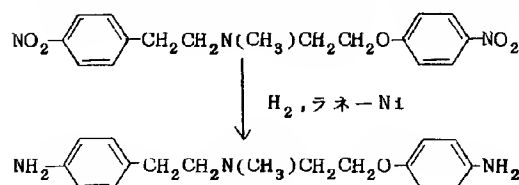
分析値%:

実測: C, 58.75; H, 5.4; N, 12.15

 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  についての計算:

C, 59.1; H, 5.5; N, 12.2

(B) 1-(4-アミノフェノキシ)-2-[N-(4-アミノフェネチル)-N-メチルアミノ]エタン



(45)

を沈殿が完了するまで添加した。無色固体をろ別し、酢酸エチル/メタノールから結晶化させて標題化合物(0.2g)、融点160℃が得られた。

分析値%:

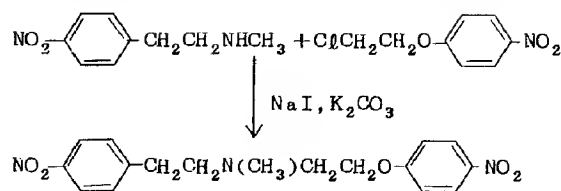
実測: C, 54.2; H, 6.6; N, 9.25

 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$  についての計算:

C, 54.35; H, 6.4; N, 9.5

## 実施例 7

(A) 1-(4-ニトロフェノキシ)-2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]エタン



N-メチル-4-ニトロフェネチルアミン(1.5g)(J.O.C.[1956], 21, 45)および2-[4-ニトロフェノキシ]エチルクロライド(1.55g)(C.A.[1955], 49, 3163e)とのアセトニトリ

(44)

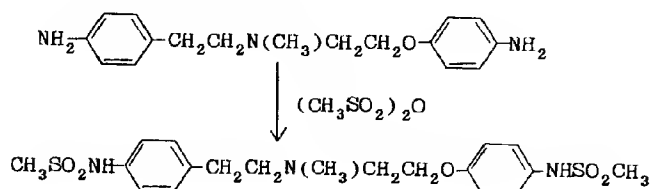
1-(4-ニトロフェノキシ)-2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]エタン(1.5g)のエタノール(100ml)中の溶液を16時間室温で3気圧の水素下においてラネ-Nickel("ニッケル102"-商標)存在下で16時間攪拌した。残留油をエーテル中で再溶解し、ろ過し、蒸発させて黄色固体(1.1g)が得られ、これを酢酸エチル/60-80℃石油エーテルから結晶化させて標題化合物(0.9g)、融点73-74℃が得られた。

分析値%:

実測: C, 71.3; H, 8.1; N, 14.7

 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ : C, 71.55; H, 8.1; N, 14.7

(C) 1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-[N-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)-N-メチルアミノ]エタン



(46)

1-(4-アミノフェノキシ)-2-[N-(4-アミノフェニル)-N-メチルアミノ]-エタン(0.75g)と無水メタンスルホン酸(1.0g)との乾燥メチレンクロライド(50ml)中の溶液を室温において一晩攪拌した。蒸発後、得られた油を2N重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配させた。酢酸エチルで以てさらに2回抽出後、それらの有機部分を組合せ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過および蒸発させた。得られる無色固体(1.2g)を酢酸エチル/メタノールから結晶化させて標題化合物(0.6g)、融点147-149℃が得られた。

分析値%:

実測: C, 51.1; H, 6.25; N, 9.45

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 51.9; H, 6.15; N, 9.4

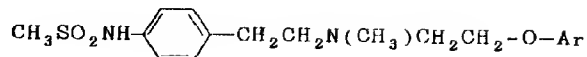
実施例8から14

以下の化合物を、(A)部においてはクロライドではなく2-(ニトロフェノキシ)エチルブロマイドが使用されたこと以外は前記実施例(A)部から(C)部の手順と同様に行なつて、相当する出発物質か

ら出発してつくり、指された形で単離した。塩酸塩は、酢酸エチル中で最後の蒸発段階からの残留物を溶かし、エーテル性塩化水素を添加し、その塩酸塩の残留沈殿を濾別し、記述溶剤から再結晶させることによってつくられた。

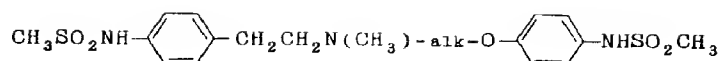
(47)

(48)



実施例 No	Ar	単離形	再結晶化溶媒	m.p. (°C)	分析値% (括弧内は理論値) C H N
8		遊離塩基	60-80° 石油エーテル / 酢酸エチル	113-4	51.9 6.45 9.0 (51.7 6.2 9.5)
9		塩酸塩	酢酸エチル/メタノール	178-80	47.7 6.0 8.6 (47.7 5.9 8.8)
10		塩酸塩水和物	酢酸エチル/メタノール	185 (気泡体)	47.0 6.1 8.0 (47.1 6.3 8.2)

(49)

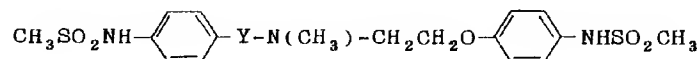


実施例	"Alk"	単離形	再結晶化用溶剤	m.p.(℃)	分析値%		
					C	H	N
11	$-(\text{CH}_2)_3-$	塩酸塩	EtOAc/MeOH	125° *	(48.8 48.5)	(6.2 6.4)	(8.5 8.2)
12	$-(\text{CH}_2)_4-$	塩酸塩半水塩	EtOAc/MeOH	>90° *	(49.0 49.2)	(6.5 6.6)	(8.2 7.7)

\* 気泡体

出発物質の4-(3-ブロモプロポキシ)ニトロベンゼンと4-(4-ブロモブトキシ)ニトロベンゼンはそれぞれ、J.A.C.S.(1951), 73, 3159とC.A., 59, 9883に記述されている。

50



実施例	Y	単離形	再結晶化溶剤	m.p.(℃)	分析値%		
					C	H	N
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$	塩酸塩半水塩	EtOAc/MeOH	>160° (吸湿性)	47.8 (47.9)	6.4 6.2	8.2 (8.4)
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHCH}_2- \end{array}$	塩酸塩	EtOAc/MeOH	>98° (吸湿性) 浮	49.0 (48.8)	6.2 6.15	8.2 (8.5)

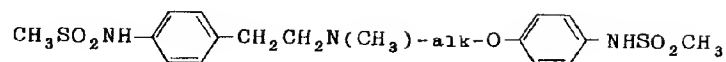
出発物質のN-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-2-プロピルアミンとN-メチル-2-(4-ニトロフェニル)-1-プロピルアミンとはJ.A.C.S., (1946), 68, 1153に記述されている。

51

## 実施例 15 および 16

次の化合物を、実施例 7 の (C) 部においてはメチレンクロライド中のメタンスルホン酸無水物ではなくピリジン中のメタンスルホニルクロライドが用いられたこと以外には、実施例 7 の (B) 部と (C) 部の手順に従って相当する出発物質を使用してつくった。実施例 16 においては、塩酸塩が実施例 8 から 14 に関係する関連記述の中で記述のとおりを得られた。

52



実施例	Alk	単離形	再結晶化溶剤	m. p. (°C)	分析値 % (括弧内は理論値)		
					C	H	N
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	遊離塩基	ヘキサン/EtOAc	120°	52.8 (52.7)	6.5 6.4	8.9 9.2
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	塩酸塩半水塩	EtOAc/MeOH	>100° (吸湿性)	48.1 (47.9)	6.3 6.2	8.2 8.4

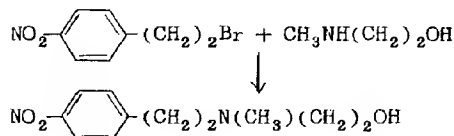
53



## 実施例 17

(A) 2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]エタノール

アミノ]エタノール



4-ニトロフェニルブロマイド(11.5g)とN-メチルエタノールアミン(8.25g)とのキシレン(100ml)中の混合物を還流下で16時間撹拌した。蒸発後、残留物を5%重炭酸水溶液とメチレンクロライドとの間に分配させた。有機液体を飽和塩水で以て洗滌し、乾燥し、蒸発させて橙色油(10.1g)が得られた。酢酸エチルで溶離するシリカ(「キーゼルゲル60」-商標)上のクロマトグラフィとそれに続く適当画分の捕集および蒸発により、標置化合物が黄色油として得られた(7.5g)。

N.m.r. (CDCl<sub>3</sub>)<sub>ppm</sub>, δ=8.05(d, 2H); 7.2(d,

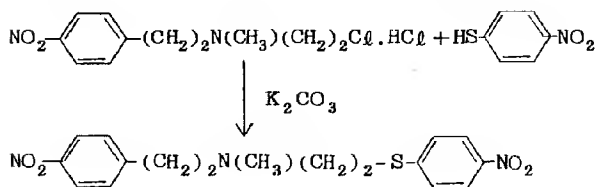
(54)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl についての計算値:

C, 47.3; H, 5.8; N, 10.0

(C) 2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-1-(4-ニトロフェニルチオ)エタン

アミノ]-1-(4-ニトロフェニルチオ)エタン



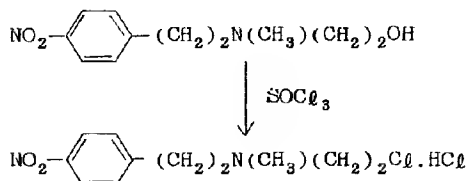
アセトニトリル(100ml)中の2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]エチルクロライド・塩酸塩(3.0g)、4-ニトロチオフェノール(1.7g)および炭酸カリウム(4.0g)を還流下で16時間撹拌した。蒸発後、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配させた。有機液を飽和塩水で以て洗滌し、乾燥し、蒸発させて橙色油(3.6g)が得られた。酢酸エチルで以て溶離するシリカ(「キーゼルゲル60」-商標)上のクロマトグラフィとそれに続く適当

(56)

2H); 3.52(t, 2H); 2.61(m, 6H); 2.3(s, 3H)。

(B) 2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]エチルクロライド・塩酸塩

アミノ]エチルクロライド・塩酸塩



乾燥メチレンクロライド(75ml)中の2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]エタノール(8.0g)へチオニルクロライド(3ml)を滴状で撹拌しながら0℃において添加した。混合物を室温へ温めさせ、16時間撹拌した。生成固体を濾過し、乾燥エーテルで以て洗滌し、乾燥して無色生成物(7.1g)が得られた。酢酸エチル/メタノールからの結晶化により標置化合物6.0g、融点168-9℃が得られた。

分析値:

実測: C, 46.8; H, 5.8; N, 9.85

(55)

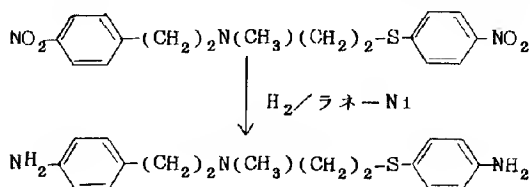
画分の捕集により、乾燥後、黄色固体(3.05g)、融点56-7℃、として標置化合物が得られた。

分析値%:

実測: C, 56.8; H, 5.3; N, 11.7

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56.5; H, 5.3; N, 11.6

(D) 1-(4-アミノフェニルチオ)-2-[N-(4-ニトロフェニル)-N-メチルアミノ]エタン



標置化合物を2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-1-(4-ニトロフェニルチオ)エタンをラネーニッケル上で実施例7(B)の手順に従って水素添加することによってつくった。

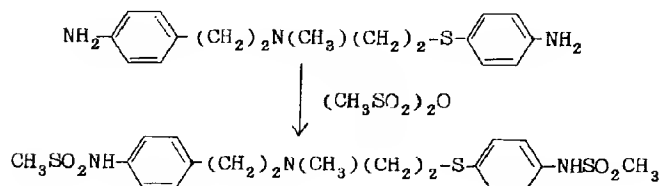
N.m.r. (CDCl<sub>3</sub>)<sub>ppm</sub>, δ=7.25(d, 2H); 6.98(d,

2H); 6.60(m, 4H); 2.92

(57)

(t, 2H); 2.60 (m, 6H);  
2.32 (s, 3H)

(E) 1-(4-メタンスルホンアミドフェニルチオ)-  
2-[N-メタンスルホンアミドフェネチル]-N-  
メチルアミノ]エタン



標題化合物、融点 160-3℃、を実施例 7 (C)  
の手順に従ってメタンスルホン酸無水物を使用し  
て(D)部の生成物のメシレーションを行なうこと  
によってつくった。

分析値 %:

実測値: C, 49.5; H, 6.1; N, 8.6

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> についての計算値:

C, 49.9; H, 5.95; N, 9.2

実施例 18

59



分析値 % (括弧内は理論値)	C	H	N
実測値	47.9	5.5	8.8
計算値	(47.8)	5.6	(8.5)
再結晶化溶剤	ジエチルエーテル		
融点 (°C)	141-143		
単離形	遊離塩基		
実施例	18		

60

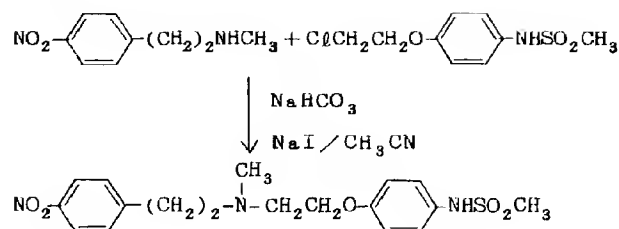
次の化合物は、還元段階(D)が SnCl<sub>2</sub> で以て塩酸  
中で実施され、メシレーション段階(E)がピリジン  
中のメタンスルホンクロライドを使用して実施  
されたことのはかは、前記実施例(A)部から(E)部の  
手順と同様にして、相当する出発物質から出発し  
てつくられた。

出発物質 2-クロロ-4-ニトロフェノールは  
C.A., 34, 5574 (1940) に記載されている。

59

実施例 19

(A) 1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-  
-[N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]  
エタン



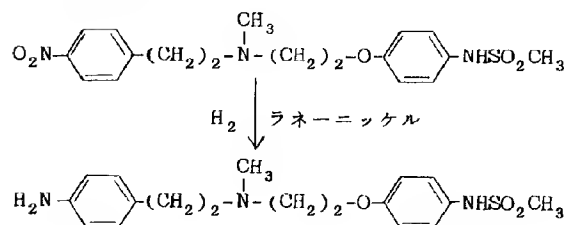
アセトニトリル (100ml) 中の N-メチル-4-  
ニトロフェネチルアミン (1.1g)、2-(4-  
メタンスルホンアミドフェノキシ)エチルクロラ  
イド (1.5g)、重炭酸ナトリウム (0.5g) と沃化  
ナトリウム (0.9g) の懸濁液を還流下で 4 日間攪  
拌した。蒸発乾涸すると、得られた油を 2 N 重炭  
酸ナトリウム水溶液とメチレンクロライドとの間  
で分配させた。メチレンクロライドで以てさら  
に 2 回抽出後、有機部分を組合せ、飽和塩水溶液

60

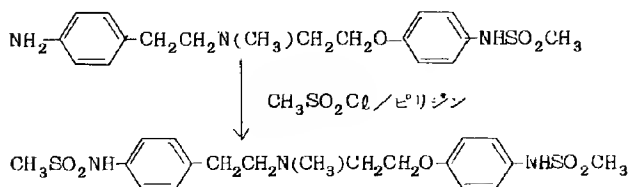
で以て洗解し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、  
 濾過し、蒸発乾固させた。得られた褐色油を酢酸  
 エチルで溶解してシリカ(「キーゼルゲル60」  
 一商標)上のクロマトグラフィにかけ、続いて適  
 切な画分の捕集および蒸発を行なうことによつて  
 標記化合物が黄色固体(0.9g)として得られた。

N.m.r.( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  = 2.45 (s, 3H); 2.86 (m, 6  
 H); 3.0 (s, 3H); 4.2 (t, 3H), 6.86  
 (d, 2H), 7.22 (d, 2H); 7.4 (d, 2H);  
 8.15 (d, 2H)

(B) 1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-  
 -[N-メチル-N-(4-アミノフェネチル)-ア  
 ミノ]エタン



62



乾燥ピリジン(3ml)中の1-(4-メタンスル  
 ホンアミドフェノキシ)-2-[N-メチル-N  
 -(4-アミノフェネチル)アミノ]エタン  
 (0.15g)へ滴状でメタンスルホニクロライド  
 (35.4μl)を添加され、混合物を室温で一晩攪拌  
 した。蒸発後、得られた油を2N重炭酸ナトリウ  
 ム水溶液とメチレンクロライドとの間に分配させ  
 た。メチレンクロライドで以てさらに2回抽出後、  
 有機部分を組合せ、無水硫酸マグネシウム上で乾  
 燥し、濾過し、蒸発させた。得られた無色固体  
 (0.135g)をヘキサン/酢酸エチルから結晶化さ  
 れて標記化合物(0.1g)融点151-152℃、が  
 得られ、分光学的に実施例7(C)の生成物と同等で  
 あることが確認された。

64

エタノール(100ml)中の1-(4-メタンス  
 ルホンアミドフェノキシ)-2-[N-メチル-  
 N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]エタン  
 (0.9g)の溶液を16時間、室温で3気圧の水素  
 下においてラネーニッケル(「ニキヤット102」  
 一商標)の存在下で攪拌した。この反応混合物を  
 濾過し、蒸発乾固した。得られた固体をトルエン  
 から結晶化させて黄色結晶として標記化合物が得  
 られた(0.6g、融点155-157℃)。

分析値:

実測: C, 59.9; H, 7.1; N, 11.2

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  についての計算

C, 59.5; H, 7.0; N, 11.6

(C) 1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-  
 -[N-4-メタンスルホンアミド-フェネチル]  
 -N-メチルアミノ]エタン

63

分析値:

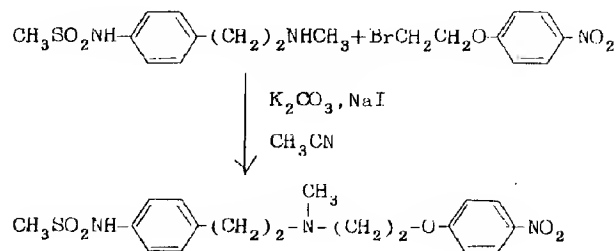
実測: C, 51.6; H, 6.2; N, 9.2

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$  についての計算:

C, 51.9; H, 6.15; N, 9.4

実施例 20

(A) 1-(4-ニトロフェノキシ)-2-[N-メチル  
 -N-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)アミ  
 ノ]エタン



アセトニトリル(100ml)中の、N-メチル-  
 4-メタンスルホンアミドフェネチルアミン(1.0  
 g)(製法8を見よ)、2-(4-ニトロフェノ  
 キシ)エチルブロマイド(1.2g)(C.A., 54,

65

11046a), 炭酸カリウム(0.67g) および次化ナトリウム(0.72g) の溶液を還流下で3日間攪拌した。蒸発乾涸後、残留油を水とメチレンクロライドとの間に分配させた。メチレンクロライドで以てさらに2回抽出後、有機部分を組合せ、飽和塩水で以て洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾涸させた。得られた黄色油を熱メタノール中に取上げ、冷却し、標題化合物が無色固体(1.2g)として結晶化した。

N.m.r.( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.48$ (s, 3H), 2.82(m, 4H); 2.93(t, 2H); 3.02(s, 3H); 4.18(t, 2H); 6.98(d, 2H); 7.18(d, 2H); 7.22(d, 2H); 8.15(d, 2H)。

(B) 1-(4-アミノフェキシ)-2-[N-メチル-N-(4-メタンスルホンアミドフェニル)アミノ]エタン・二塩酸塩

66

体を乾燥エーテルで以て洗滌して標題化合物が得られた。収量0.35g, 融点220-223℃。

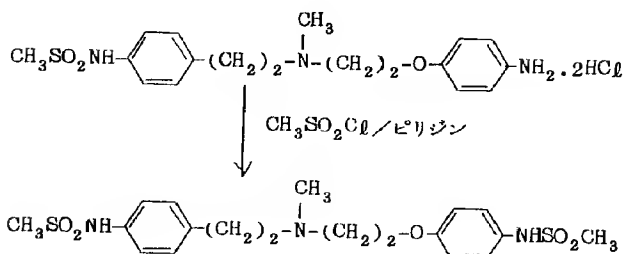
分析値%:

実測: C, 48.4; H, 6.4; N, 9.0

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  についての計算:

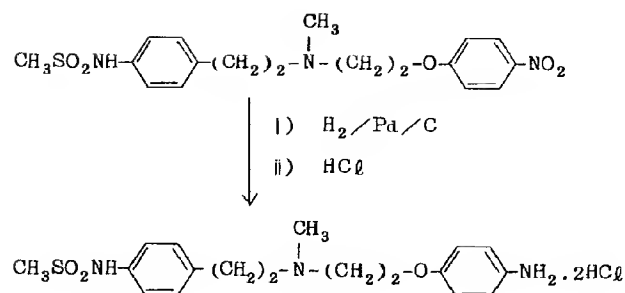
C, 48.5; H, 6.3; N, 9.4

(C) 1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-[N-(4-メタンスルホンアミドフェニル)-N-メチルアミノ]エタン



標記化合物を、実施例19(C)の手順に従ってピリジン中のメチレンクロライドによる1-(4-アミノフェキシ)-2-[N-メチル-N-(4-メタンスルホンアミドフェニル)アミノ]エ

68



5% Pd/C(0.1g)を含むエタノール(50ml)中の1-(4-ニトロフェキシ)-2-[N-メチル-N-(4-メタンスルホンアミドフェニル)アミノ]エタン(1.0g)の溶液を水素雰囲気(50psi)下において4時間攪拌した。反応混合物を次にろ過し、溶剤を蒸発させて褐色油が得られ、これをメチレンクロライドで以て溶離してシリカ(「キーゼルゲル60」商標)上のクロマトグラフィによって精製した。適切な画分を組合せ、蒸発させて黄色油(0.5g)が得られ、これを酢酸エチル中に溶かし、塩酸のエーテル性溶液を沈殿が完了するまで添加した。得られた無色固

67

体・二塩酸塩・半水塩(95mg)のメシレーンによってつくった。収量30mg, 融点147-149℃。実施例7(C)の生成物と同等であることが確認された。

分析値%:

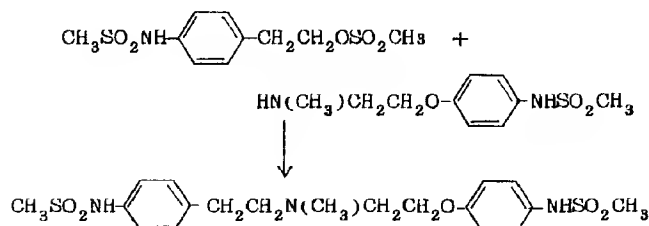
実測: C, 51.6; H, 6.3; N, 9.3

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$  についての計算:

C, 51.9; H, 6.15; N, 9.4

実施例 21

1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-[N-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-N-メチルアミノ]エタン



69

エタノール (50ml) 中の、4-[2-(メタンスルホンオキシ)メタンスルホンアニリド (0.39) と 4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]メタンスルホンアニリド (0.38g) との溶液を 6 時間還流させた。蒸発乾涸後、残留物を 2N 重炭酸ナトリウム水溶液とメチレンクロライドとの間に分配させた。メチレンクロライドで以てさらに 2 回抽出したのち、有機部分を組合せ、飽和塩水で以て洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾涸した。得られた褐色油をメチレンクロライドで以て溶解してシリカ〔「キーゼルゲル 60」-商標〕上でクロマトグラフィにかけ、続いて、適当画分を捕集および蒸発させた。得られた無色固体を酢酸エチルから結晶化させて標題化合物 (0.21g, 融点 150-152°) が得られ、分光学的に実施例 7 (C) と同等であることが確認された。

#### 分析値 %

実測値: C, 51.9; H, 6.3; N, 9.3

$C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$  についての計算:

(70)

イドで以てさらに 2 回抽出後、組合せた有機部分を飽和塩水で以て洗滌し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾涸した。残留油をメチレンクロライドで以て溶解してシリカ〔「キーゼルゲル 60」-商標〕上でクロマトグラフィにかけ、続いて適当画分を捕集および蒸発させた。残留固体は酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (0.25g, 融点 150-152°C) が得られ、分光的に実施例 7 (C) の生成物と同等であることが確認された。

#### 分析値 %

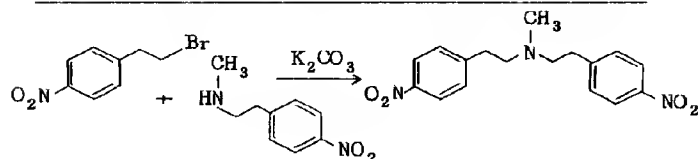
実測: C, 52.3; H, 6.3; N, 9.2

$C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$  についての計算:

C, 51.9; H, 6.15; N, 9.4

#### 実施例 23

(A) N,N-ビス-(4-ニトロフェニル)メチルアミン

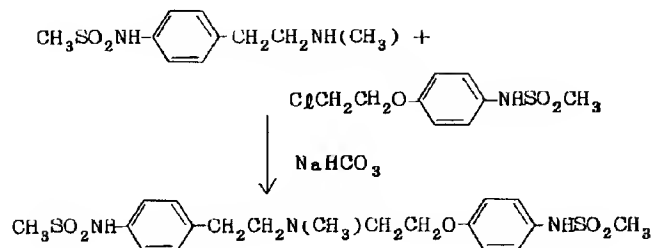


(72)

C, 51.9; H, 6.15; N, 9.4

#### 実施例 22

1-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ)-2-[N-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)-N-メチルアミノ]エタン



エタノール (50ml) 中の 4-[2-(メチルアミノ)エチル]メタンスルホンアニリド (0.49g) 4-(2-クロロエトキシ)メタンスルホンアニリド (0.5g) および重炭酸ナトリウム (0.17g) の混合物を還流で 3 日間攪拌した。蒸発乾涸後、残留物を 2N 重炭酸ナトリウム水溶液とメチレンクロライドとの間に分配させた。メチレンクロラ

(71)

標題化合物は 4-ニトロステレンとメチルアミンとの反応からの副生成物 (7%) として単離された既知化合物である。〔Journal Organic Chemistry, 1956, Vol. 21, p. 45 を参照せよ。〕しかし、この化合物を下記の経路によってつくることが好ましい。

アセトニトリル中の 4-ニトロフェネチルブロマイド (2.6g, 11.3 ミリモル), N-メチル-4-ニトロフェネチルアミン (2.0g, 11.3 ミリモル), および炭酸カリウム (1.6g, 11.3 ミリモル) を還流温度において 4 日間攪拌した。溶剤を次に除き、残留物を酢酸エチル中に取上げ、炭酸ナトリウム水溶液で以て 3 回、塩水で以て 3 回洗滌し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) および蒸発させた。残留油をシリカ上でメタノール (0% から 2% まで) を含むメチレンクロライドで以て溶解してクロマトグラフィにかけた。適切な画分を組合せ、蒸発させて橙色の油が得られ、これをヘキサンと一緒にすり碎して橙色粉末が得られ、これをろ過、乾燥し、標題化合物の収量は 1.3g であり、融点は

(73)

70-71℃であった。

分析値：

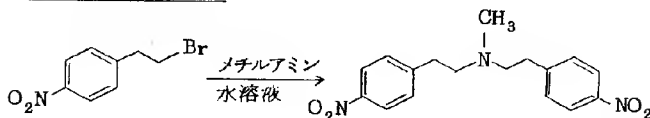
実測：C, 61.7; H, 5.75; N, 12.5

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算：

C, 62.0; H, 5.8; N, 12.8

N,N-ビス-(4-ニトロフェネチル)メチルア

ミンの別途製法



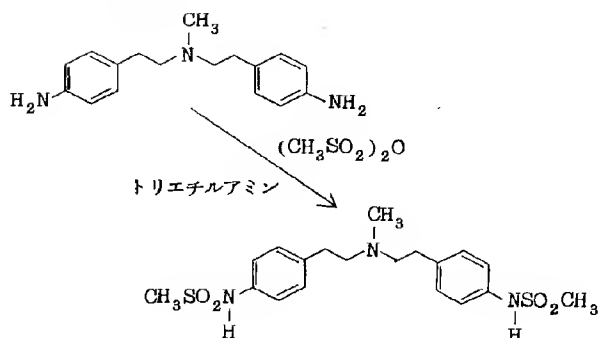
4-ニトロフェネチルブロマイド(1.0g, 4.35ミリモル)と水(10ml)中の33%のメチルアミンとを55℃において一緒に2時間撹拌した。反応混合物を冷却し、生成沈澱を濾過によって集め、メタノール(0%から5%までの)を含むメチレンクロライドで以て溶離するシリカ上のクロマトグラフィによって精製した。適切な画分を組合せ、蒸発させて標題化合物が得られた。収量0.19g、融点73-75℃。

(74)

N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 6.7 (q, 8H); (br s, 4H);

2.6 (s, 8H); 2.3 (s, 3H)。

(C) N,N-ビス-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)メチルアミン



無水メタンスルホン酸(1.29g, 7.4ミリモル)を乾燥メチレンクロライド(50ml)中のN,N-ビス-(4-アミノフェネチル)エチルアミン(1.0g, 3.7ミリモル)とトリエチルアミン(1ml, 7.4ミリモル)との溶液へ添加し、室温において2時間撹拌した。無水メタンスルホン酸(1.29g, 7.4ミリモル)を添加し、反応混合

(76)

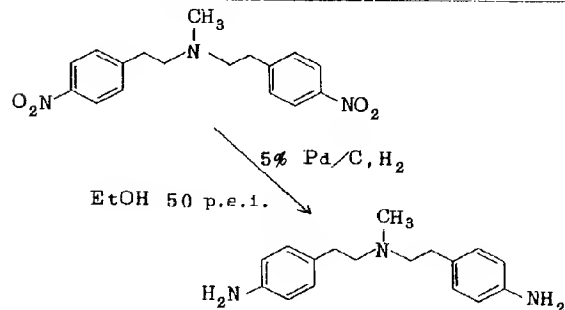
分析値：

実測：C, 62.2; H, 5.9; N, 12.6

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算：

C, 62.0; H, 5.8; N, 12.8

(B) N,N-ビス-(4-アミノフェネチル)メチルアミン



5% Pd/C(0.15g)を含むエタノール(50ml)中のN,N-ビス-(4-ニトロフェネチル)メチルアミン(1.2g, 3.6ミリモル)の溶液を水素雰囲気(50 psi)下で4時間撹拌した。反応混合物を濾過し、溶剤を蒸発させて標題化合物が油(収量1.0g)として得られ、これはそれ以上の精製を行なうことなく直接使用した。

(75)

物をさらに2時間撹拌した。溶剤を除き、残留物をメチレンクロライド中にとり上げ、重炭酸ナトリウム水溶液で以て3回、塩水で以て3回洗滌し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させた。得られた油をメタノール(0%から5%まで)を含むメチレンクロライドで以て溶離してシリカ上でクロマトグラフィにかけ、適切画分を組合わせて蒸発させたのち、標題化合物が得られた。収量0.29g, 融点170-171℃。

分析値：

実測：C, 53.15; N, 6.5; H, 9.7

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> についての計算：

C, 53.6; N, 6.4; H, 9.8\*

N.M.R. (TFAD),  $\delta$  = 7.1 (q, 8H); 3.5 (m, 4H);

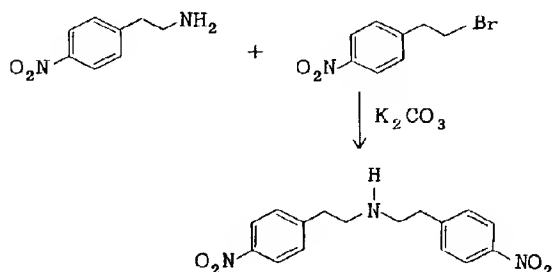
3.3 (m, 4H); 3.0 (s, 6H);

2.95 (s, 3H)

\* 試料は痕跡のメチレンクロライド(<sup>1</sup>H-n.m.r. 分光分析によって判定して  $\frac{1}{20}$ モルのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を含んでいた。

実施例 24

(77)

(A) N-(4-ニトロフェニル)-4-ニトロフェニル  
チルアミン

(78)

炭化エチル (0.37 g) をアセトニトリル (20 ml) 中の(A)部生成物 (0.75 g) および炭酸カリウム (0.33 g) へ滴状で添加し、反応混合物を還流下で18時間加熱した。反応混合物を次に蒸発乾燥し、残留物をメチレンクロライド中にとり上げ、炭酸ナトリウム水溶液で以て2回、塩水で以て2回洗滌し、次に乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過、および蒸発乾燥を行なった。得られた油はシリカ上のカラムクロマトグラフィによりメタノール (0% から 2% まで) を含むメチレンクロライドで以て溶離して精製した。生成物含有面分を組合せて蒸発乾燥させて標題化合物が油として得られた。収量 0.47 g。

分析値 %

実測: C, 62.7; H, 6.0; N, 12.7

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算:

C, 63.0; H, 6.2; N, 12.2

(C) N,N-ビス-(4-アミノフェニル)エチルア  
ミン

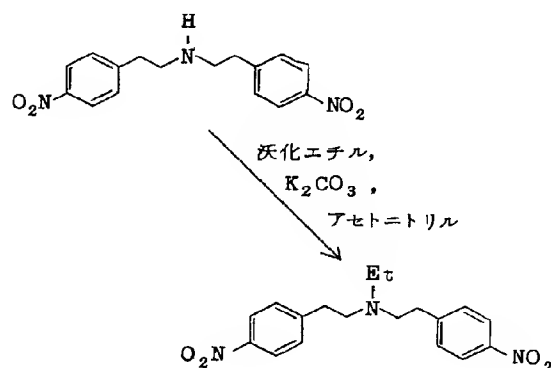
生成物含有面分を組合せ、溶剤を蒸発させて固体が得られ、これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて標題化合物が得られた。収量 2.0 g、融点 86-91℃。

分析値 %

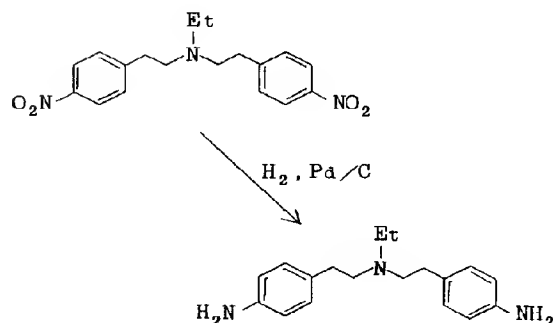
実測: C, 60.9; H, 5.6; N, 13.1

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> について計算:

C, 60.9; H, 5.4; N, 13.3

(B) N,N-ビス-(4-ニトロフェニル)エチルア  
ミン

(79)



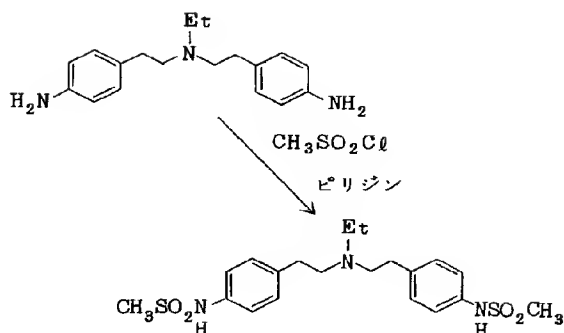
N,N-ビス-(4-ニトロフェニル)エチルアミン (0.45 g) を H<sub>2</sub>/Pd/C を使って実施例 23(B)と同じ方式で還元して標題化合物が得られた。収量, 0.32 g。

収.m.r.(CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.05 (d, 2H); 6.7 (d, 2H); 3.55 (ブロードs, 4H); 2.70 (m, 10H); 1.1 (t, 3H)。

(D) N,N-ビス-(4-メタンスルホンアミドフェニル)エチルア  
ミン

(80)

(81)



N,N-ビス-(4-アミノフェニル)エチルアミン(0.3g)を実施例19(C)と類似の方式でメタンスルホニルクロライドで以てアシル化して標題化合物が発泡体として得られた。収量0.12g, 融点<80℃。

#### 分析値%:

実測: C, 54.1; H, 6.8; N, 9.2

$C_{20}H_{29}N_3O_4S_2 \cdot \frac{1}{4}H_2O$  についての計算:

C, 54.1; H, 6.7; N, 9.5

以下の製法は、その中で温度はすべて℃であるが、いくつかの新規出発物質の製法を説明するも

83

実測: C, 53.7; H, 5.3; N, 6.9

$C_9H_{10}ClNO_2$  についての計算:

C, 54.1; H, 5.05; N, 7.0

#### 製法 2

2-(2-クロロエトキシ)-5-メチルベンズアミド

標題化合物を製法1と同様にして相当出発物質からつくった。融点111-113℃。

#### 分析値%

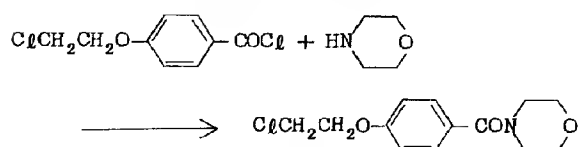
実測: C, 56.4; H, 5.65; N, 6.3

$C_{10}H_{12}ClNO_2$  についての計算:

C, 56.2; H, 5.7; N, 6.6

#### 製法 3

4-{4-[2-クロロエトキシ]ベンゾイル}モルホリン



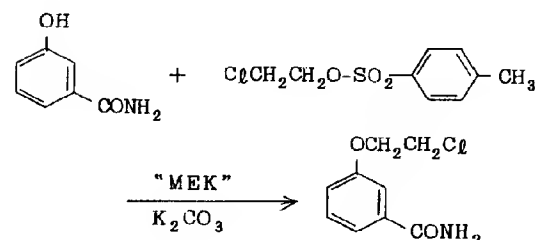
4-(2-クロロエトキシ)ベンゾイルクロライド(5.0g)を乾燥メチレンクロライド中に溶

84

のであり、その中のいくつかはまた本発明の部分形成する。

#### 製法 1

3-(2-クロロエトキシ)ベンズアミド



メチルエチルケトン("MEK")中の3-ヒドロキシベンズアミド(21.6g)の溶液へ、2-クロロエチルp-トルエンスルホネート(55.46g)と炭酸カリウム(16.0g)を添加した。還流下で6時間撹拌したのち、得られた混合物を水の上へ注ぎ、無色固体を浮別した。エタノールからの結晶化により標題化合物(22.2g)が得られた。融点125-126℃。

#### 分析値%:

85

かし、0℃へ冷却しながら撹拌した。モルホリン(4.0g)を滴状で添加し、混合物を室温で2日間撹拌した。得られた無色固体を浮別し、液体は放置させ、それから標題化合物を結晶化させた。  
~~5-5-g~~。融点102-4℃。

#### 分析値%

実測: C, 58.1; H, 6.0; N, 5.25

$C_{13}H_{16}ClNO_3$  についての計算:

C, 57.9; H, 6.0; N, 5.2

#### 製法 4

N,N-ジエチル4-(2-クロロエトキシ)ベンズアミド

標題化合物を前実施例と同様にして相当出発物質からつくった。融点80-81℃

#### 分析値%:

実測: C, 60.8; H, 7.0; N, 5.3

$C_{12}H_{18}ClNO_2$  についての計算:

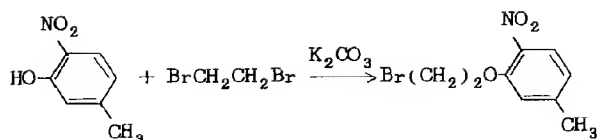
C, 61.05; H, 7.1; N, 5.5

#### 製法 5

5-メチル-2-ニトロフェニル2'-プロモエチルエーテル

86





ブタノン(100ml)中の5-メチル-2-ニトロフェノール(5.0g)と炭酸カリウム(4.6g)とを室温で0.5時間一緒に攪拌した。1,2-ジブロモエタン(3.1g)を次に添加し、混合物を還流で2日間攪拌した。蒸発乾涸後、蒸留水を添加し、混合物をメチレンクロライドで以て3回抽出した。組合せた有機液体を水で以て洗滌し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体が得られ、これを濾過によって取出し、溶液を低容積まで蒸発させ、標題化合物が無色結晶(融点48-49℃)として得られ、実施例10において使用した。

N.m.r.( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  = 7.8(d, 1H); 6.9(m, 2H); 4.42(t, 2H); 3.7(t, 2H); 2.45(s, 3H)

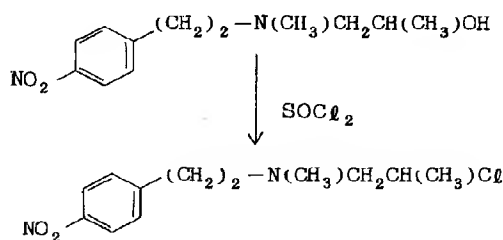
実施例8と9において出発物質としてそれぞれ使

66

してクロマトグラフィにかけ、続いて適当画分の捕集および蒸発して標題化合物が黄色油として得られた。

N.m.r.( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  = 1.1(d, 3H); 2.3(m, 2H); 2.32(s, 3H); 2.72(m, 2H); 2.9(m, 2H); 3.15(ブロード, 1H); 3.72(m, 1H); 7.15(d, 2H); 8.18(d, 2H)。

(B) 1-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]-2-クロロプロパン



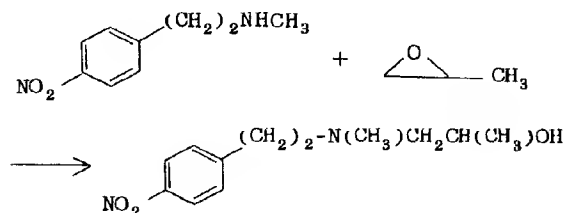
チオニルクロライド(50ml)を滴状で、攪拌しながら、かつ氷/水浴中で冷却しながら、1-

68

用した3-ニトロフェニル2'-プロモエチルエーテルおよび2-ニトロフェニル2'-プロモエチルエーテルは既知化合物である[J. Med. Chem., (1970), 13(6), 1149およびC.A., 61, 601aを見よ]。

製法 6

(A) 1-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロパン



エタノール(50ml)中のN-メチル-4-ニトロフェネチルアミン(1.8g)とプロピレンオキサイド(0.66g)の溶液を還流で5時間攪拌した。蒸発乾涸後、残留する橙色油をシリカ(「キーゼ

67

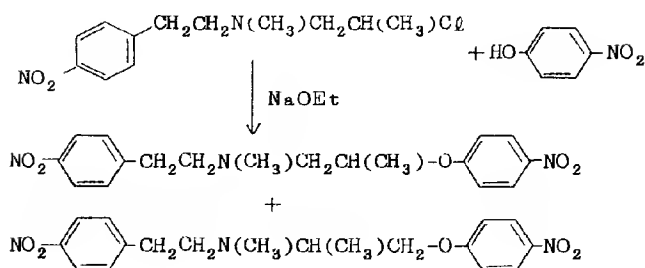
ルゲル60」-商標)上で酢酸エチルで以て溶離(N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパン(1.5g)へ添加した。室温で1時間攪拌後、溶液をスチーム浴上でさらに2時間還流させた。溶液を蒸発乾涸し、残留油を2N炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間に分配させた。酢酸エチルで以てさらに2回抽出後、有機部分を組合わせ、飽和塩水で以て洗滌し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾涸させた。得られた褐色油をシリカ(「キーゼルゲル60」-商標)上で酢酸エチルで以て溶離してクロマトグラフィにかけ、続いて適当画分を捕集および蒸発して標題化合物が黄色油(0.75g)として得られた。

N.m.r.( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  = 1.48(d, 3H); 2.35(s, 3H); 2.75(m, 6H); 4.02(q, 1H); 7.4(d, 2H); 8.18(d, 2H)。

(C) 1-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]-2-(4-ニトロフェノキシ)-プロパンおよび2-[N-メチル-N-(4-ニトロフェ

69

ネチル)アミノ}-1-(4-ニトロフェノキシ)  
プロパン



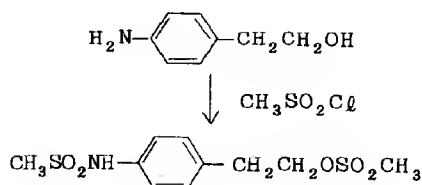
エタノール (50ml) 中のナトリウム (0.075g) の溶液へ 4-ニトロフェノール (0.41g) を添加し、溶液を室温で 1 時間撹拌した。1-[N-メチル-N-(4-ニトロフェネチル)アミノ]-2-クロプロパン (0.75g) を添加し、溶液を還流で 3 日間撹拌した。溶液を次に蒸発乾涸し、残留油を水とメチレンクロライドの間で分配させた。メチレンクロライドで以てさらに 2 回抽出後、有機部分を組合わせ、飽和塩水で以て洗滌し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発乾

90

2H); 8.12 (d, 2H);  
8.2 (d, 2H)。

## 製法 7

4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]メタン  
スルホンアニリド



メタンスルホンクロライド (50ml) を滴状で 0.5 時間にわたって、ピリジン (350ml) 中の 4-アミノフェネチルアルコール (41.15g) の撹拌溶液へ 0℃ において添加した。混合物を室温へ加温させ、一晩撹拌した。混合物を次に水の上へ注ぎ、それから橙色固体を結晶化させた。濾過後、固体をメチレンクロライド中に溶かし、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を再び蒸発させた。得られた固体を酢酸エチルから結晶化させ

92

潤させた。得られた橙色油 (1.0g) をシリカ (「キーゼルゲル 60」-商標) 上で 1:1 のヘキサン:酢酸エチルで以て溶離してクロマトグラフィにかけた。

最も極性の低い生成物画分の捕集および蒸発により、はじめに挙げた標題化合物が黄色油 (0.25g) として得られた。

N.m.r. (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ = 1.3 (d, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.75 (m, 6H); 4.58 (q, 1H); 6.91 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 8.1 (d, 2H); 8.2 (d, 2H)。

より極性のある生成物画分の捕集および蒸発により、第二に挙げた標記化合物が黄色固体 (0.3g) として得られ、これは n.m.r. 分光分析によって再び特性づけられた。

N.m.r. (CDCl<sub>3</sub>), ppm: δ = 1.1 (d, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.85 (m, 4H); 3.2 (q, 1H); 3.95 (m, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.35 (d,

91

て標記化合物 (45.5g) が得られた。融点 136-137℃。

## 分析値 %:

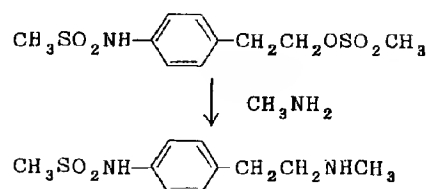
実測: C, 40.9; H, 5.2; N, 4.9

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> についての計算:

C, 40.9; H, 5.15; N, 4.8

## 製法 8

4-[2-(メチルアミノ)エチル]メタンスルホン  
アニリド



エタノール (20ml) 中の 4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]メタンスルホンアニリド (10.3g) の溶液へ工業用変性アルコール中のメチルアミン溶液 (30ml の 33% 溶液) を添加した。混合物を 85℃ で撹拌しながら圧力容器に

93

において17時間加熱した。冷後、生成溶液を蒸発乾涸し、残留物を水に溶かし、得られた溶液を水(12ml)の水酸化ナトリウム(1.4g)を添加することによって塩基性化させた。蒸発により灰白色固体が得られ、これをシリカ(「キーゼルゲル60」-商標)上でメチレンクロライド/メタノール(3:1)で以て溶離してクロマトグラフィーにかけた。適切な画分の捕集と蒸発により灰白色固体(4.8g)が得られ、これを酢酸エチル/メタノールから結晶化させて標題化合物(1.8g)が得られた。融点133-135℃。

#### 分析値 %:

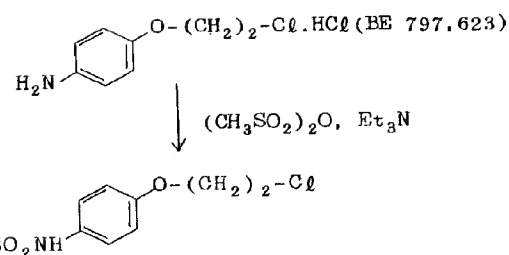
実測: C, 52.5; H, 7.1; N, 12.2

$C_{10}H_{16}N_2O_2S$  についての計算:

C, 52.6; H, 7.1; N, 12.3

#### 製法 9

##### 4-(2-クロロエトキシ)メタンスルホンアニリド



メチレンクロライド(100ml)中の4-(2-クロロエトキシ)アニリン・塩酸塩(9.5g)と無水メタンスルホン酸(12.0g)との溶液へ滴状で冷却しながら、トリエチルアミン(25ml)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。生成混合物を2N重炭酸ナトリウム水溶液とメチレンクロライドとの間で分配させた。メチレンクロライドで以てさらに2回抽出後、有機部分を組合せ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、戸過し、蒸発乾涸させた。得られた固体(9.5g)を不純物戸過後、メタノールから結晶化させ、標題化合物が微ピンク結晶(5.6g)が得られた。融点111-114℃。

N.m.r.( $CDCl_3$ ), ppm:  $\delta$  = 2.84(s, 3H); 3.8(t,

(84)

(85)

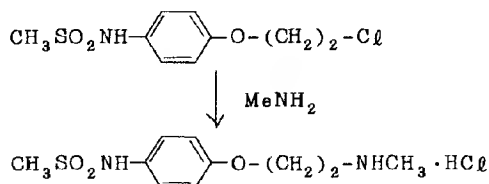
2H); 4.2(t, 2H); 6.75

(d, 2H); 7.15(d, 2H);

9.0(ブロードs, 1H)。

#### 製法 10

##### 4-[2-(メチルアミノエトキシ)]メタンスルホンアニリド・塩酸塩



工業用変性アルコール中のメチルアミンの溶液(33%の160ml)の中の4-(2-クロロエトキシ)メタンスルホンアニリド(12.7g)の懸濁液を100℃で攪拌しながら圧力容器中で一晩加熱した。冷後、得られた暗色溶液を蒸発乾涸させた。残留物をエタノールから結晶化させて標題化合物が無色固体(10.1g)として得られた。融点192-194℃。

(86)

#### 分析値 %

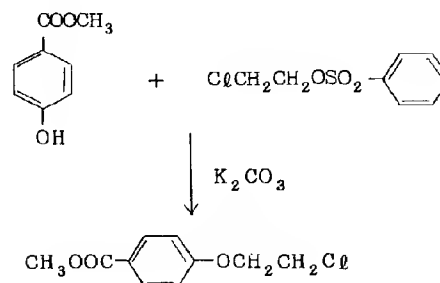
実測: C, 42.9; H, 6.0; N, 9.9

$C_{10}H_{16}N_2O_3S \cdot HCl$  についての計算:

C, 42.8; H, 6.1; N, 10.0。

#### 製法 11

##### メチル4-(2-クロロエトキシ)ベンゾエート



4-メチルペンタン-2-オン(170ml)中のメチル4-ヒドロキシベンゾエート(15.2g, 0.1M), 2-(ベンゼンスルホニルオキシ)エチルクロライド(28.65g, 0.12M), および炭酸カリウム(19.15g, 0.1M)の混合物を還流で24時間攪拌した。冷後、蒸留水を添加し、有機相を分離

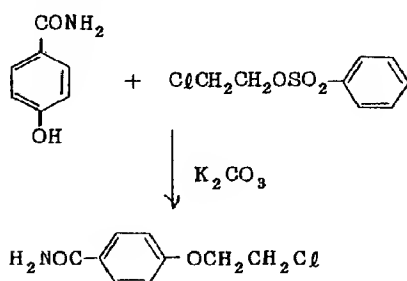
(87)

した。蒸発乾燥により黄色固体が得られ、これをエタノールから結晶化させて標題化合物が得られた。収量(13.3g)、融点56-58℃。

N.m.r.(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.02(d, 2H); 6.96(d, 2H); 4.3(t, 2H); 3.92(m, 3H); 3.88(t, 2H)。

## 製法 12

## 4-(2-クロロエトキシ)ベンズアミド



ブタン-2-オン(2.16l)中の、4-ヒドロキシベンズアミド(194g, 1.25M)、2-(ベンゼンスルホニルオキシ)エチルクロライド(359g, 1.8M)、および炭酸カリウム(172.8g, 1.25M)

(98)

見よ)、および無水炭酸カリウム(138g, 1モル)の混合物を還流で16時間攪拌した。冷後、混合物を水の上に注ぎ、有機層を分離した。メチルエチルケトンで以てさらに4回の抽出に続いて、組合わせた有機質画分を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過および蒸発させた。残留固体をエタノールから結晶化させて標題化合物(165.8g)が得られた。融点60℃。

## 分析値%:

実測: C, 47.65; H, 4.0; N, 7.0

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub> についての計算:

C, 47.7; H, 4.0; N, 7.0

の混合物を還流で24時間攪拌した。冷後、蒸溜(2.0l)を添加し、生成沈澱をろ別し、水洗し、乾燥した。エタノールからの結晶化により、標題化合物が得られた。収量, 232.0g、融点66℃。

## 分析値%:

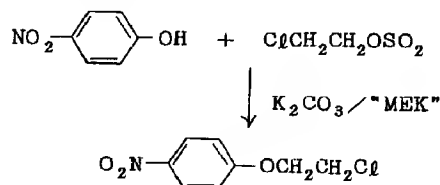
実測: C, 54.2; H, 5.0; N, 6.9

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> についての計算:

C, 54.25; H, 5.1; N, 7.0

## 製法 13

## 2-(4-ニトロフェノキシ)エチルクロライド



メチルエチルケトン("MEK"-1000ml)中の4-ニトロフェノール(139g, 1モル)、2-(ベンゼンスルホニルオキシ)エチルクロライド(220.5g, 1モル-Ber.(1920), 53, 1836を

(99)

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三



(外5名)

第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/18		
31/395		
31/535		
C 07 C 87/50		6785-4H
93/14		7162-4H
103/28		8519-4H
103/29		8519-4H
103/76		C-7419-4H
143/75		7188-4H
149/42		7188-4H
C 07 D 295/18		

優先権主張 ⑫1986年12月17日⑬イギリス(GB)⑭8630059

⑯発明者 ジェフリー・ノエル・ イギリス国ケント州サンドウイツチ, イーストリー, スウ  
 トーマス エインズ・ウェイ 33